

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-167358
(43)Date of publication of application : 11.06.2002

(51)Int.Cl.

C07C 67/52
C07C 69/76

(21)Application number : 2000-367392
(22)Date of filing : 01.12.2000

(71)Applicant : SUMIKA FINE CHEMICALS CO LTD
(72)Inventor : SHINTAKU TETSUYA
MAEDA HIROSHI
MIYAMOTO HIDETO
ITAYA NOBUSHIGE

(54) CRYSTAL OF 4'-METHYLBIPHENYL-2-CARBOXYLIC t-BUTYL ESTER AND ITS PRODUCING METHOD

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a simple method for industrially producing high purity crystal of 4'-methylbiphenyl-2-carboxylic t-butyl ester.

SOLUTION: The crystal of 4'-methylbiphenyl-2-carboxylic t-butyl ester shows the peak of heat absorption at 53-55° C and the amount of heat absorption (δH) of 83-85 J/g when measured by a differential scanning calorimeter. The method for producing the above crystal of 4'-methylbiphenyl-2-carboxylic t-butyl ester is characterized by crystallizing 4'-methylbiphenyl-2-carboxylic t-butyl ester in the presence of isopropanol and water.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2002-167358
(P2002-167358A)

(43)公開日 平成14年6月11日 (2002.6.11)

(51)Int.Cl.⁷
C 0 7 C 67/52
69/76

識別記号

F I
C 0 7 C 67/52
69/76

テマコード*(参考)
4 H 0 0 6
Z

審査請求 未請求 請求項の数7 O.L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願2000-367392(P2000-367392)

(22)出願日 平成12年12月1日 (2000.12.1)

(71)出願人 592120519
住化ファインケム株式会社
大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号
(72)発明者 新宅 哲也
大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化
ファインケム株式会社総合研究所内
(72)発明者 前田 ひろし
大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化
ファインケム株式会社総合研究所内
(74)代理人 100095832
弁理士 細田 芳徳

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶およびその製造方法

(57)【要約】

【課題】簡便な方法で、高純度を有する4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶を工業的に製造しうる方法を提供すること。

【解決手段】示差走査熱量計で測定したときに53~55°Cの温度で吸熱ピークを呈し、吸熱量 (δH) が83~85 J/gである4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶、ならびにイソプロパノールおよび水の存在下で4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルを結晶化させることを特徴とする前記4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 示差走査熱量計で測定したときに53～55℃の温度で吸熱ピークを呈し、吸熱量（ δH ）が83～85J/gである4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶。

【請求項2】 平均粒子径が900～1500μmである請求項1記載の4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶。

【請求項3】 イソプロパノールおよび水の存在下で4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルを結晶化させることを特徴とする示差走査熱量計で測定したときに53～55℃の温度で吸熱ピークを呈し、吸熱量（ δH ）が83～85J/gである4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶の製造方法。

【請求項4】 イソプロパノールに4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルを溶解させ、得られた溶液に水を加えて攪拌下で15～25℃の温度で結晶化を開始し、該溶液の液温を10～20℃の温度に調整しながら攪拌下で水を滴下して結晶化させる請求項3記載の製造方法。

【請求項5】 イソプロパノールの量が4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステル100重量部あたり130～200重量部である請求項3又は4記載の製造方法。

【請求項6】 滴下する水の温度が10～20℃である請求項4記載の製造方法。

【請求項7】 イソプロパノール／水の容量比が1.8/1～2.2/1である請求項3～6いずれか記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶およびその製造方法に関する。さらに詳しくは、血圧降下剤の製造中間体として有用な4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルは、その融点が約50℃と低く、高純度を有する結晶として得られ難い化合物である。例えば、特表平5-506443号公報51頁の工程2に記載の方法で4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルを製造した場合、4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルのエーテル抽出液を真空中で濃縮し、その固形物を得るのに長時間を要し、しかもその取出しが困難なため、工業的生産面で欠点がある。また、4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルは、有機溶媒に対する溶解

度が高いため、有機溶媒を用いて結晶化させて精製しにくいという欠点がある。

【0003】したがって、従来、高純度を有する4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステル結晶を工業的に得ることができる方法の開発が待ち望まれている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、簡便な方法で、高純度を有する4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶を工業的に製造しうる方法を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明の要旨は、(1)示差走査熱量計(以下、DSCという)で測定したときに53～55℃の温度で吸熱ピークを呈し、吸熱量（ δH ）が83～85J/gである4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶、および(2)イソプロパノールおよび水の存在下で4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルを結晶化させることを特徴とするDSCで測定したときに53～54℃の温度で吸熱ピークを呈し、吸熱量（ δH ）が83～85J/gである4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶の製造方法に関する。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明の4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶は、DSCで測定したときに53～55℃の温度でシャープな吸熱ピークを示し、その吸熱量（ δH ）が83～85J/gと大きい。したがって、本発明の4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶は、例えば、特表平5-506443号公報51頁の工程2に記載の方法で製造された4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルと対比して[DSCで測定したときに吸熱ピークが現れるときの温度：50.85℃、吸熱量（ δH ）：67.71J/g]、純度が高いので、血圧降下剤の製造中間体として好適に使用しうるものである。

【0007】また、本発明の製造方法によれば、平均粒子径が大きい4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶(平均粒子径：900～1500μm)を得ることができる。したがって、4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶の融点は約50℃と低いが、その平均粒子径が大きいことから、その乾燥に要する時間の短縮化を図ることができ、ひいてはその溶融などを回避することができるという利点がある。

【0008】本発明においては、出発化合物として、4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエ

ステルの粗結晶または油状の4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルを使用することができる。

【0009】油状の4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルは、例えば、4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸と、2-メチルプロパンとを反応させることによって得ることができる。

【0010】4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸と2-メチルプロパンとの反応は、例えば、トルエン等の有機溶媒中で行なうことができる。反応温度は、通常、0~40°C程度であればよい。

【0011】なお、反応の際には、反応促進のため、オキシ塩化リン等のリンハロゲン化物と少量の水をその反応系に加える。リンハロゲン化物は、4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸1モルあたり、0.05~1モル、好ましくは0.15~0.4モルの割合で添加することが望ましい。

【0012】反応終了後、生成した4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの加水分解を防ぐために、例えば、水酸化ナトリウム等のアルカリの水溶液に得られた反応溶液を添加し、そのpHを8以上に調整することが好ましい。反応溶液は、水層と有機層の2層に分離しており、そのうち有機層を取り出す。

【0013】有機層には、未反応の2-メチルプロパンが残存しているので、加熱して未反応の2-メチルプロパンを有機層から除去する。この際、安定化剤として炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩を有機層に添加し、9.5~11.0°Cの温度に加熱し、2-メチルプロパンを脱気することが好ましい。

【0014】有機層は、結晶化のために減圧留去等の方法によって有機層を濃縮することが好ましい。有機層を濃縮する際の温度は、4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの安定性の観点から、120°C以下、好ましくは100°C以下であることが望ましく、また、濃縮速度の向上の観点から50°C以上、好ましくは53°C以上であることが望ましい。

【0015】なお、高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLCという）で分析し、有機溶媒の残存量が5重量%以上である場合には、イソプロパノールをその有機層に添加した後、前記と同様にして、有機層から有機溶媒を減圧留去することにより、有機層に残存している有機溶媒の量が5重量%未満となるように、有機層を濃縮することが好ましい。この濃縮の操作の際に使用するイソプロパノールの量は、有機溶媒を留去しうる量であれば特に限定されないが、通常、4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステル100重量部あたり、130~200重量部、好ましくは150~180重量部であることが望ましい。

【0016】これらの操作の後には、得られた濃縮液をイソプロパノールに溶解し、晶析操作を行なう。イソブ

ロパノールの量は、結晶化および収率の向上の観点から、4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステル100重量部あたり、150~250重量部、好ましくは170~230重量部とすることが好ましい。

【0017】なお、得られた濃縮液のイソプロパノール溶液には、脱色のため、脱色炭を添加することが好ましい。脱色炭の量は、4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステル100重量部あたり、通常、4~8重量部程度であることが好ましい。脱色の際の濃縮液のイソプロパノール溶液の温度は、40~80°C、好ましくは50~70°Cであることが望ましい。その後、脱色炭を分離するために、前記濃縮液のイソプロパノール溶液を濾過することが好ましい。

【0018】生成した4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルは、前記濃縮液のイソプロパノール溶液の液温を好ましくは1.5~2.1°C、より好ましくは1.7~1.9°Cに調整した後、結晶化の促進のため、4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの種晶を添加することにより、晶析させることができる。種晶の量は、4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステル100重量部あたり、0.04~0.05重量部程度であればよい。

【0019】濃縮液のイソプロパノール溶液に種晶を添加した後、結晶を十分に成長させるために、その濃縮液のイソプロパノール溶液を好ましくは1.5~2.5°C、より好ましくは1.6~2.4°Cの温度で2~4時間熟成することが好ましい。

【0020】その後、結晶形を整えるために、この濃縮液のイソプロパノール溶液の温度を1.1~1.5°Cに調整することが好ましい。この場合、冷却速度は、結晶形を整える観点から、1.0°C/時間以下、好ましくは1~2°C/時間であることが望ましい。

【0021】次に、この濃縮液のイソプロパノール溶液に水を滴下する。水温は、5~20°C、好ましくは1.0~1.5°Cであることが結晶を成長させて収率を向上させる観点から望ましい。水の滴下量は、イソプロパノール100重量部あたり、4.0~6.0重量部、好ましくは4.5~5.5重量部であることが結晶化の観点から望ましい。なお、水の滴下時間は、通常、1時間以上、好ましくは2~3時間であることが結晶の成長の観点から望ましい。

【0022】なお、水の滴下後には、結晶の熟成のため、前記濃縮液のイソプロパノール溶液を1.0°C以下、好ましくは0~5°Cに冷却することが望ましい。冷却する際の冷却速度は、1.0°C/時間以下、好ましくは1~2°C/時間であることが望ましい。また、熟成は、通常、2時間以上、好ましくは3~4時間であることが望ましい。

【0023】冷却後、濾過により、粗結晶を回収するこ

とができる。回収した粗結晶は、イソプロパノールと水との混合溶媒で洗浄することが好ましい。この場合、イソプロパノール／水（容量比）は、1.8／1～2.2／1、好ましくは1.9／1～2.1／1であることが望ましい。洗浄する際の混合溶媒の量は、通常、4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステル100重量部あたり、80～150重量部、好ましくは100～120重量部であることが望ましい。

【0024】なお、混合溶媒の液温は、4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの損失を防ぐために、10℃以下、好ましくは0～5℃であることが望ましい。

【0025】洗浄後、得られた湿4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルを乾燥させる。乾燥温度は、40℃以下、好ましくは30～40℃であることが望ましい。また、乾燥は、減圧下で行なうことが好ましい。この場合、減圧度は、通常、0.01～3kPaであることが好ましい。乾燥時間は、特に限定がないが、通常、5～10時間程度であればよい。なお、その後、必要により、更に30～40℃で減圧乾燥を行なってもよい。

【0026】かくして得られる本発明の4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶は、DSCで測定したときに53～55℃の温度で吸熱ピークを示し、吸熱量(δH)が83～85J/gを有するものである。また、その4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの平均粒子径は、900～1000μmである。

【0027】したがって、本発明の4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶は、高純度を有し、結晶粒が大きく、乾燥に好ましいという利点を有するものである。

【0028】

【実施例】次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【0029】実施例1

トルエン354kgを反応釜内に入れ、次いでこれに4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸168.7kgを加え、-10～0℃の温度で強攪拌下で、得られた混合物に2-メチルプロパン89.2kgを吹き込んだ。オキシ塩化リン24.38kgを流入し、10～25℃で水1.43kgを2時間かけて滴下した。滴下終了後、20～25℃の温度で1時間攪拌し、反応をHPLCでチェックし、4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルが得られたことを確認した。

【0030】その後、得られた反応溶液を0～5℃に冷却し、5%水酸化ナトリウム水溶液636kgに20～30℃で滴下した。トルエン50.6kgで反応釜を洗浄し、得られた洗浄液を前記5%水酸化ナトリウム水溶

液に加えた。水層がpH8以上であることを確認し、分液した。

【0031】分液した溶液のうち、有機層に炭酸カリウム11kgを加え、100～105℃に加熱して2-メチルプロパンを脱気した。75～80℃で水153.8kgを加えて30分攪拌し、分液した。有機層を80～90℃の温度で1.33～5.33kPaの減圧度で濃縮した。留去液の量は395kgであった。

【0032】HPLCで分析したところ、トルエンの残存量が5%以上であったので、イソプロパノール34kgを加えて同条件で濃縮した。トルエンの残存量は1重量%未満であった。イソプロパノール251.4kgと脱色炭10.12kgを加え、得られた溶液を50～70℃で30分攪拌した後、濾過し、イソプロパノール72.6kgで脱色炭を洗浄した。

【0033】前記で得られた濾液と洗浄液を合わせ、15～20℃に冷却し、4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの種晶84gを加えて結晶化を開始し、15～20℃で3時間熟成した。11～15℃まで10℃/時間以下の冷却速度で冷却し、11～15℃で約10℃の冷水213.7kgを3時間かけて滴下し、結晶化を促進した。10℃/時間以下の冷却速度で冷却して0～5℃とし、3時間熟成し、結晶化を完了させた。

【0034】得られた湿4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルを濾過し、その後、0～5℃に冷却したイソプロパノール127.9kgと水84.4kgとの混合溶媒で洗浄した。

【0035】乾燥させる際に使用する容器をあらかじめ10～15℃に冷却し、湿4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステル223.8kgをこの乾燥容器に入れ、0.10～1.33kPaの減圧度で6時間、次いで同減圧度で30～40℃の温度で乾燥して4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステル199.45kgを得た(収率:93.5%、HPLC純度:98.8%、融点:51.5～52.1℃、嵩密度:0.605g/cm³)。

【0036】得られた4'－メチルビフェニル－2－カルボン酸t－ブチルエステルの結晶の粒度分布をふるい法によって測定した。その結果を表1に示す。

【0037】

【表1】

粒度分布	
粒子の直径	含有率(重量%)
710 μm以上	46.95
300 μm以上、710 μm未満	37.36
212 μm以上、300 μm未満	3.99
212 μm未満	11.70

【0038】また、得られた4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶の平均粒子径をふるいと顕微鏡写真によって測定した。その結果、その平均粒子径は、1400 μmであった。

【0039】次に、得られた4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶の示差熱分析をDSCを用いて以下の条件下で測定した。その結果を図1および以下に示す。

【0040】[DSCの測定条件]

① 測定装置：パーキンエルマー社製、商品名： DSC 6

② 升温速度：10 °C/min

③ アルミニウムセル使用

【0041】[DSCの測定結果]

① 吸熱ピーク：53.996 °C

② 面積：419.473 mJ

③ 吸热量（ δH ）：83.895 J/g

【0042】以上の結果から、得られた4' -メチルビ*

* フェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶は、HPLC純度および熱分析のデータより、高純度を有するものであることがわかる。

【0043】また、得られた4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶の顕微鏡写真(倍率：50倍)を図2に示す。

【0044】図2に示された結果から、得られた4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶は、粒子径が大きく、取扱いに優れた結晶であることがわかる。

【0045】比較例1

実施例1において得られた4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルのトルエン溶液の一部を真空ポンプでトルエンがほぼなくなるまで濃縮したが、結晶化しなかった。得られた濃縮液に種晶を接種すると、フラスコ全体に結晶が析出したため、その結晶をフラスコから取り出すことが困難であった。

【0046】

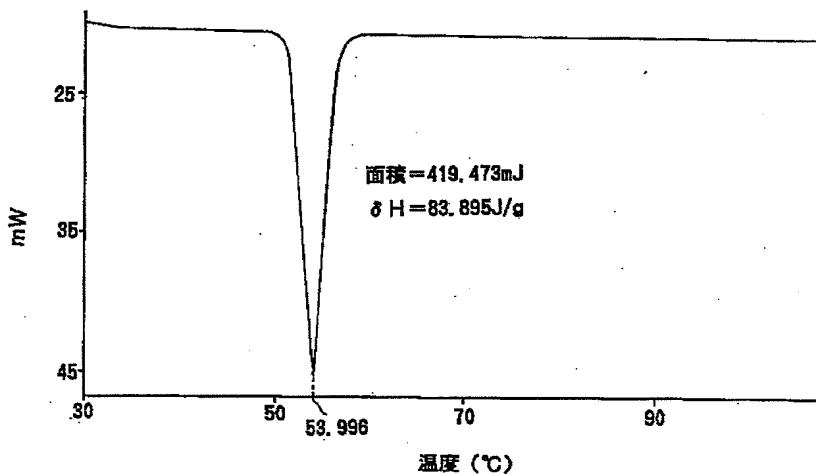
【発明の効果】本発明によれば、簡便な方法で、高純度を有する4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶を工業的に製造することができる。

【図面の簡単な説明】

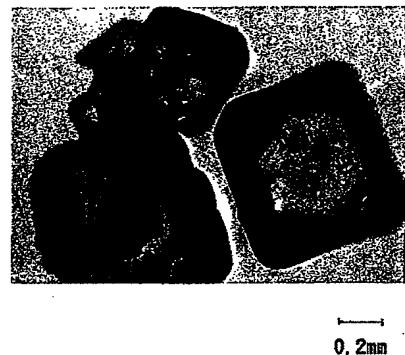
【図1】図1は、実施例1で得られた4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶の示差熱分析結果を示す図である。

【図2】図2は、実施例1で得られた4' -メチルビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステルの結晶の顕微鏡写真である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72) 発明者 宮本 秀人
大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化
ファインケム株式会社総合研究所内

(72) 発明者 板谷 信重
大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化
ファインケム株式会社総合研究所内
Fターム(参考) 4H006 AA02 AD15 BB14 BB31 BC33
BC51 BJ50 BT32